

Antidepressants, serotonin and cognition : applied and fundamental studies in human volunteers

Citation for published version (APA):

Wingen, M. (2007). *Antidepressants, serotonin and cognition : applied and fundamental studies in human volunteers*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. <https://doi.org/10.26481/dis.20070524mw>

Document status and date:

Published: 01/01/2007

DOI:

[10.26481/dis.20070524mw](https://doi.org/10.26481/dis.20070524mw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 06 May. 2023

Summary

The central theme in the present thesis is the behavioral toxicity of antidepressant drugs. It is hypothesized that the net action of antidepressants on serotonin neurotransmission has specific effects on cognition, including memory improvement and attention impairment, whereas other pharmacological mechanisms encountered in antidepressants, such as anticholinergic-, anti-adrenergic and antihistaminergic mechanisms may have a negative impact on performance.

The first part of the thesis concerns antidepressants that exert adverse effects on cognition and driving performance. The effects of specific antidepressant treatments on cognition and driving performance are investigated in healthy volunteers and depressed patients. The second part of the thesis concerns the role of serotonin in cognition. The neurotransmitter serotonin was manipulated by an antidepressant (particularly a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)) in combination with 5-HT receptor agents and cognitive performance was assessed.

In **Chapter 1** the aims of the present thesis are described. Research in animals as well as in humans demonstrates that serotonin is involved in different aspects of cognition including attention and memory. The question arises which pharmacological mechanisms mediate these effects of serotonin on memory and attention. Furthermore, serotonergic dysfunctioning is assumed to be part of the etiology of major depressive disorder and next to the more commonly recognised features as sadness and diminished energy, depression is often accompanied by a decline in cognitive and psychomotor functioning. Antidepressants are among the most prescribed psychoactive drugs nowadays of which SSRIs are the most common. Depending on the mechanism of action, antidepressant drugs exert different side effects, physically as well as cognitively. The aim of the present thesis was to assess the side effects of commonly used antidepressants on cognition and actual driving performance in healthy volunteers as well as in depressed patients. Expected was that treated depressed patients did not differ in cognitive function or driving performance compared to healthy volunteers because treatment with common prescribed antidepressants alleviates the depression with little adverse effect. In addition, the question was what the role of increased serotonin levels in memory and attention in humans is in different brain and receptor mechanisms. Manipulation of the 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors was expected to augment the effects of pre-treated serotonin levels and by this means influencing memory and attention. Sustained attention impairment after SSRI treatment was expected to be observed in brain regions involved in sustained attention investigated in an fMRI study.

In **Chapter 2** an overview is given on experimental studies involving healthy human volunteers and selected (clinical) patients which revealed that manipulations of the central serotonin system can produce quite specific changes in cognitive functioning, independent of overt mood changes. Reduced serotonin turnover is consistently associated with impaired long-term memory functioning. Low serotonin function may also impair cognitive flexibility and improve focused attention. On the other hand, stimulation of central serotonin has repeatedly been found to impair performance in a true vigilance task. Currently, there is little evidence for mirrored cognitive changes due to opposite serotonin manipulations in healthy volunteers. Given the mounting evidence for a role of serotonin in human cognition, reduced serotonin function could be directly linked to cognitive disturbances in certain conditions, such as in depression and Alzheimer's Disease (AD). There is evidence that stimulating (i.e. normalizing) serotonin activity in depression may have specific beneficial effects on cognition, independent of a general relief of depressive symptoms, but this premise needs to be confirmed by larger-scale clinical studies. Recently, a potential role of serotonin in the cognitive symptoms in AD has been identified, but there is insufficient data to evaluate the effects of serotonin stimulation on cognitive symptoms in AD. It is concluded that serotonin is a potential target for pharmacological cognition enhancement, particularly for restoration of impaired cognitive performance due to serotonin dysfunction. Further differentiation of the role of serotonin in normal and disturbed cognition and evaluation of the effects of serotonin manipulations in various populations is required to establish the full potential of serotonin drugs as cognition enhancers.

In **Chapter 3** the effects of escitalopram 10-20 mg per day and mirtazapine 30-45 mg per day on actual driving and psychomotor performance of 18 healthy subjects in a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 3-way crossover trial are determined. The effects of escitalopram on psychomotor and actual driving performance had not been investigated. Mirtazapine previously impaired psychomotor function and driving performance and in the present study it was included as an active control. It was expected that escitalopram had no effect but that mirtazapine would impair driving performance and psychomotor function. Each treatment period lasted for 15 days and was separated from the next period by a washout period of at least 13 days. Subjects received an evening dose of escitalopram 10mg, mirtazapine 30mg, or placebo from Days 1-7 and an evening dose of escitalopram 20mg, mirtazapine 45mg, or placebo from Days 8-15. On Days 2, 9, and

16, reflecting acute period, dose increase, and steady state, respectively, the Road Tracking test was performed. The main parameter was Standard Deviation of Lateral Position. Psychomotor performance was also assessed on Days 2, 9, and 16 by laboratory computer tasks. Subjective sleep quality and mood were measured by visual analogue scales. Treatment differences were apparent during the acute treatment period, in which subjects treated with mirtazapine 30mg performed less well in the driving test as compared to placebo. The Divided Attention Task results also revealed a significant increase in tracking error after a single dose of mirtazapine 30mg as compared with placebo. Mirtazapine decreased feelings of alertness and contentedness. Escitalopram did not affect driving, psychomotor performance or subjective mood throughout treatment. In conclusion, driving performance, as well as psychomotor functioning, were not affected by escitalopram treatment in healthy subjects. Driving performance was significantly impaired after ingestion of mirtazapine 30 mg during the acute treatment period.

In **Chapter 4** actual driving performance and cognition of depressed patients receiving long-term antidepressant treatment is assessed. It is generally known that SSRIs have less impairing effects on driving performance than TCAs. Expected was that driving performance and cognition of depressed patients receiving long-term SSRI or SNRI treatment was comparable to that of healthy volunteers, due to alleviated depressive symptoms. Performance was assessed in 24 depressed patients receiving SSRI (Selective Serotonin Reuptake inhibitor) or SNRI (Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor) treatment for 6-52 weeks and in 24 matched, healthy controls by means of two standardized on-the-road driving tests and laboratory tests of cognition. Data showed poorer driving performance as indicated by a higher Standard Deviation of Lateral Position (SDLP) or 'weaving motion' in medicated patients relative to controls. Time to speed adaptation and Critical Flicker Fusion Threshold were also impaired in medicated patients. Hamilton Depression Rating Scale scores in medicated patients were significantly higher as compared to controls. No other significant results between the two groups were demonstrated on the variables of the driving tests and laboratory tests of cognition. Depressed patients receiving long-term treatment with SSRI and SNRI type antidepressants show impaired driving performance. This impairment in driving performance can probably be attributed to residual depressive symptoms instead the of antidepressant treatment.

In **Chapter 5** the effects of escitalopram 10-20 mg per day and mirtazapine 30-45 mg per day on verbal memory of 18 healthy participants are assessed in a randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-way crossover trial. It was expected that escitalopram may enhance verbal memory due to its serotonergic action and that mirtazapine would impair verbal memory due to its histaminergic affinity. Each treatment period lasted for 15 days and was separated from the next period by a washout period of at least 13 days. Participants received an evening dose of escitalopram 10mg, mirtazapine 30mg, or placebo from days 1-7 and an evening dose of escitalopram 20mg, mirtazapine 45mg, or placebo from days 8-15. On days 2, 9, and 16 a visual verbal memory task was performed measuring drug effects during the acute phase, after dose increase and at steady state. Escitalopram did not affect immediate or delayed verbal memory score throughout treatment. During mirtazapine treatment, participants performed less well in the overall immediate recall score compared to placebo. This impairment was most pronounced in the final trial of the visual verbal learning task. Verbal memory was not affected by acute and subchronic escitalopram treatment in healthy participants. Overall immediate verbal memory was slightly but significantly impaired throughout mirtazapine treatment, probably due to a general reduction in overall arousal caused by H₁ receptor blockade.

In **Chapter 6** a study conducted according to a randomized, double-blind, placebo controlled, 4-way crossover design including 16 healthy volunteers, is described. Assessed was whether the 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors are involved in the association between serotonin and memory. The treatment consisted of oral administration of escitalopram 20 mg + placebo, escitalopram 20 mg + ketanserin 50 mg (5-HT_{2A} antagonist), escitalopram 20 mg + pindolol 10 mg (5-HT_{1A} partial agonist) and placebo on 4 separate days with a wash-out period of minimum 7 days. It was expected that pindolol and ketanserin would augment the effect of escitalopram on memory. Different memory tasks were performed including task measuring verbal memory, spatial working memory and reversal learning. Escitalopram showed an impairing effect on immediate verbal recall which nearly reached statistical significance. No effects of escitalopram were found on other types of memory. In combination with pindolol, immediate verbal recall was significantly impaired. Escitalopram in combination with ketanserin impaired spatial working memory significantly. No effects were found on reversal learning. To conclude, selective impairment of immediate verbal recall after a 5-HT_{1A} partial agonist and selective impairment of spatial working memory performance after 5-HT_{2A} receptor

antagonist, both in combination with a selective serotonergic reuptake inhibitor (escitalopram), suggests that 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors are distinctly involved in verbal and spatial memory.

In **Chapter 7** the contribution of serotonin reuptake inhibition and specific blockade of the pre-synaptic 5-HT_{1A} receptor and the 5-HT_{2A} receptor to deficits in attention is assessed according to a randomized, double-blind, placebo controlled, 4-way crossover study design including 16 healthy volunteers. Treatments consisted of oral administration of the SSRI escitalopram 20 mg + placebo, escitalopram 20 mg + ketanserin (5-HT_{2A} antagonist) 50 mg, escitalopram 20 mg + pindolol (5-HT_{1A} antagonist) 10 mg and placebo + placebo on 4 separate days. It was expected that pindolol and ketanserin would augment the impairing effect of escitalopram on sustained attention by acutely elevating serotonin levels and by decreasing dopamine release respectively. A range of performance tasks were conducted to assess the subjects' attention and motor functions. Escitalopram administered alone impaired tracking performance in a divided attention task. The combination of escitalopram and pindolol as well as escitalopram and ketanserin impaired divided attention as compared to placebo. In addition, escitalopram and ketanserin impaired sustained attention. Divided attention impairment observed after combined treatments did not significantly differ from impairments after escitalopram alone. In conclusion, sustained attention impairment observed after combined escitalopram and ketanserin significantly differed from escitalopram alone. 5-HT_{1A} receptor blockade hardly affected SSRI effects on attention. Additional 5-HT_{2A} receptor blockade however produced impairments of sustained attention.

SSRIs were previously shown to impair sustained attention as measured with the Mackworth Clock Test. In **Chapter 8** the influence of presumably increased serotonin levels on brain regions involved in sustained attention is examined by means of an fMRI study. Expected was that escitalopram administration would impair sustained attention observed in brain regions involved in sustained attention. Ten healthy volunteers (5♀, 5♂) received the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) escitalopram (20mg) and placebo in a balanced, double blind, 2-way crossover design. Participants performed the Mackworth Clock Test to measure sustained attention during functional MRI measurements at 3-Tesla. Subjective measurements after pharmacological manipulation were conducted with the Bond & Lader Questionnaire. Independent of treatment, brain areas associated with task performance on a sustained attention task were activated, including right prefrontal

and parietal areas. After escitalopram administration, less activation was shown in the caudate nucleus, thalamus and frontal areas. No effect of escitalopram was shown on behavioral data although subjective measurements showed decreased alertness after escitalopram. The results suggest that serotonin stimulation impairs sustained attention through modulating activation of selective brain areas including the thalamus and caudate nucleus, which are possibly involved in a subcortical network for sustained attention.

In **Chapter 9** the results of this thesis are discussed in a broader perspective. Overall, antidepressants with anticholinergic, anti-adrenergic or antihistaminergic mechanisms may impair cognition and driving performance in healthy subjects. It is very important to take into account any residual depressive symptoms by considering the effects of antidepressants on cognition and specifically driving performance in depressed patients. The research in this thesis gives additional evidence for an association between serotonin and memory because after administration of an SSRI in combination with a 5-HT_{1A} partial agonist presumably increased serotonin levels impair verbal memory. Furthermore, it is also demonstrated that the 5-HT_{2A} receptor is an important receptor in modulating specific effects of serotonin on spatial memory and sustained attention. In addition, the effect of serotonin on an attentional network including the thalamus is possibly responsible for sustained attention performance. In this thesis, several relative new methods in human studies are introduced including the use of brain imaging and examining brain mechanisms at the receptor level. These methods could be further elaborated in future studies to acquire new knowledge relating to neurotransmitter mechanisms, behaviour and the development of pharmacological treatment.

Samenvatting

Het centrale thema van dit proefschrift is gedragstoxicologie van antidepressiva. De hypothese is dat de netto werking van antidepressiva op serotonine tot specifieke effecten leidt op cognitie, waaronder geheugen verbetering en aandacht verslechtering, en dat andere farmacologische mechanismen van antidepressiva waaronder anticholinerge, anti-adrenerge en antihistaminerge effecten een negatieve impact hebben op prestatie.

Het eerste gedeelte van dit proefschrift handelt over de bijwerkingen van antidepressiva op cognitie en rijvaardigheid. The effecten van bepaalde antidepressiva op cognitie en rijvaardigheid zijn gemeten bij gezonde vrijwilligers en depressieve patiënten. Het tweede gedeelte van het proefschrift handelt over de rol van serotonine in cognitieve prestaties. De neurotransmitter serotonine werd gemanipuleerd door de toediening van een selectief antidepressivum (in het bijzonder een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI) al of niet in combinatie met middelen die op 5-HT receptoren werken terwijl cognitieve prestaties werden gemeten.

In **hoofdstuk 1** worden de doelen van het huidige proefschrift besproken. Zowel dieronderzoek als humaanonderzoek laat zien dat serotonine betrokken is bij verschillende cognitieve aspecten waaronder aandacht en geheugen. De vraag is welke farmacologische mechanismen aan deze effecten van serotonine op geheugen en aandacht ten grondslag liggen. Daarbij wordt het disfunctioneren van serotonine gezien als een van de mogelijke oorzaken van een depressie en naast meer algemeen herkenbare kenmerken van depressie zoals neerslachtigheid en verlies van energie, gaat een depressie vaak gepaard met een afname van cognitief en psychomotorisch functioneren. Antidepressiva vallen momenteel onder de meest voorgeschreven psychoactieve medicatie en daarvan worden SSRIs het meest voorgeschreven. Antidepressiva verschillen in fysieke en cognitieve bijwerkingen, afhankelijk van het werkingsmechanisme. Het doel van het huidige proefschrift was het vaststellen van de bijwerkingen van vaak gebruikte antidepressiva op cognitie en rijvaardigheid bij zowel gezonde vrijwilligers als depressieve patiënten. Verwacht werd dat behandelde depressieve patiënten niet verschilden van gezonde vrijwilligers wat betreft cognitieve prestaties en rijvaardigheid omdat behandeling met veel voorgeschreven antidepressiva de depressie verlicht met weinig bijwerkingen. De vraag is ook wat de rol is van verhoogde serotonine niveaus in geheugen en aandacht bij mensen in verschillende hersen- en receptor mechanismen. Manipulatie van de 5-HT_{1A} en 5-HT_{2A} receptor werd verwacht de effecten van voorverhoogde serotonine

niveaus te verergeren en daarbij geheugen en aandacht te beïnvloeden. Het werd verwacht dat verslechtering van volgehouden aandacht na SSRI toediening waar te nemen is in hersengebieden die betrokken zijn bij volgehouden aandacht, onderzocht in een fMRI onderzoek.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van experimenteel onderzoek bij gezonde menselijke vrijwilligers en geselecteerde (klinische) patiënten waarin wordt besproken dat manipulaties van het serotonerge systeem specifieke veranderingen teweeg brengen in cognitief functioneren, onafhankelijk van zichtbare veranderingen in stemming. Verlaagde serotonine verwerking wordt herhaaldelijk geassocieerd met verslechterd lange termijn geheugen. Aan de andere kant is meerdere malen gebleken dat stimulatie van centrale serotonine de prestatie op een vigilantietaak verslechterd. Tot nu toe is er weinig bewijs voor gespiegelde cognitieve veranderingen door tegenovergestelde serotonine manipulaties bij gezonde vrijwilligers. Verlaagd serotonerg functioneren kan direct worden verbonden met cognitieve stoornissen bij bepaalde condities zoals depressie en de ziekte van Alzheimer (AD), gezien het groeiende bewijs voor een rol voor serotonine in menselijke cognitieve functies. Bewijs is geleverd dat stimulatie (oftewel normalisatie) van serotonerge activiteit bij depressie voordelige effecten kan hebben op cognitie, onafhankelijk van verlichting van de depressieve symptomen, alhoewel dit nog bevestigd moet worden door grootschalige klinische onderzoeken. Recent is er een potentiële rol voor serotonine in cognitieve symptomen bij AD vastgesteld, maar er zijn onvoldoende gegevens om de effecten van serotonine stimulatie op cognitieve symptomen bij AD te evalueren. Geconcludeerd kan worden dat serotonine een potentieel doel is voor farmacologische cognitieverbetering na serotonerg disfunctioneren. Verder onderscheid tussen de rol van serotonine in normaal en verstoord cognitief functioneren en evaluatie van de effecten van serotonerge manipulaties in verschillende populaties is vereist om de volwaardige rol van serotoninerge medicatie in cognitieverbetering vast te leggen.

In **hoofdstuk 3** werden de effecten van escitalopram 10-20 mg per dag en mirtazapine 30-45 mg per dag onderzocht op rijvaardigheid en psychomotorisch functioneren bij 18 gezonde vrijwilligers in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde, 3 wegs onderzoeksprocedure. The effecten van escitalopram op psychomotorisch functioneren en rijvaardigheid waren nog niet eerder onderzocht. Eerder werd aangetoond dat mirtazapine psychomotorisch functioneren en rijvaardigheid verslechterd en in het huidige onderzoek werd het meegenomen als

actief controlemiddel. Er werd verwacht dat escitalopram geen effect zou hebben maar dat mirtazapine rijvaardigheid en psychomotorisch functioneren negatief zou beïnvloeden. Iedere behandelingsperiode duurde 15 dagen en werd onderscheiden van de volgende periode door een uitwerkperiode van minimaal 13 dagen. Proefpersonen ontvingen een avonddosering escitalopram 10 mg, mirtazapine 30 mg of placebo van dag 1 t/m 7 en een avonddosering escitalopram 20 mg, mirtazapine 45 mg of placebo van dag 8 t/m 15. Op dag 2, 9 en 16 dat wil zeggen in de acute periode, na verhoging van de dosering en in de stabiele staat werd de Road Tracking Test uitgevoerd. De hoofd parameter was de Standaard Deviatie van de Laterale Positie. Psychomotorisch functioneren werd ook gemeten op dag 2, 9 en 16. Subjectieve slaapkwaliteit en stemming werden door visuele analoge schalen gemeten. Verschillen tussen de medicatie werden zichtbaar in de acute periode waarin proefpersonen na mirtazapine 30 mg slechter presteerden op rijvaardigheid vergeleken met placebo. De resultaten van de *Divided Attention Task* lieten en significante toename in *tracking error* zien na een enkele dosering van mirtazapine 30 mg vergeleken met placebo. Mirtazapine verminderde ook de alertheid en de tevredenheid. Escitalopram had geen effect op rijvaardigheid, psychomotorisch functioneren of subjectieve stemming tijdens de hele periode. Ter conclusie, zowel rijvaardigheid en psychomotorisch functioneren bij gezonde vrijwilligers werd niet beïnvloedt door escitalopram. Rijvaardigheid was significant slechter na inname van mirtazapine 30 mg tijdens de acute behandelingsperiode.

In **hoofdstuk 4** werden rijvaardigheid en cognitie van depressieve patiënten tijdens lange termijn behandeling met antidepressiva onderzocht. Het is bekend dat SSRIs in mindere mate een negatieve invloed hebben op rijvaardigheid dan TCAs. In het huidige onderzoek werd verwacht dat rijvaardigheid en cognitie van depressieve patiënten behandeld met SSRIs en een SNRI voor een langere termijn te vergelijken is met de rijvaardigheid en de cognitie van gezonde vrijwilligers, door de verlichting van depressieve symptomen. De prestatie van 24 depressieve patiënten behandeld met een SSRI of SNRI voor 6-52 weken, werd vergeleken met 24 gezonde vrijwilligers door middel van 2 gestandaardiseerde rijtesten en gedragstaken die cognitie meten. De resultaten lieten een slechtere rijvaardigheid zien (grotere Standaard Deviatie van de Laterale Positie oftewel slingering) bij behandelde patiënten relatief ten opzichte van gezonden. De benodigde tijd om de snelheid aan te passen en de *Critical Flicker Fusion* drempelwaarde waren ook verslechterd bij behandelde patiënten. De scores op de *Hamilton Depression Rating Scale* waren bij behandelde patiënten significant hoger vergeleken met gezonden. Geen andere verschillen werden gemeten op het

gebeid van rijvaardigheid en cognitie tussen de twee groepen. Geconcludeerd kan worden dat depressieve patiënten die voor een langere tijd behandeld worden met SSRIs of SNRIs een verslechterde rijvaardigheid laten zien. Deze verslechtering van rijvaardigheid is waarschijnlijk te wijten aan de nog steeds aanwezige depressieve symptomen en niet aan de behandeling met de genoemde antidepressiva.

In **hoofdstuk 5** werden de effecten van escitalopram 10-20 mg per dag en mirtazapine 30-45 mg per dag onderzocht op verbaal geheugen bij 18 gezonde vrijwilligers in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde, 3 wegs onderzoeksprocedure. Er werd verwacht dat escitalopram verbaal geheugen verbeterd door de serotonerge werking en dat mirtazapine verbaal geheugen verslechterd door de histaminerge affiniteit. Proefpersonen ontvingen een avonddosering escitalopram 10 mg, mirtazapine 30 mg of placebo van dag 1 t/m 7 en een avonddosering escitalopram 20 mg, mirtazapine 45 mg of placebo van dag 8 t/m 15. Op dag 2, 9 en 16 werd een verbale geheugen taak uitgevoerd, de effecten van de medicatie werden dus gemeten in de acute periode, na verhoging van de dosering en in de stabiele staat. Escitalopram had geen effect op direct of lange termijn verbaal geheugen tijdens de behandelingsperiode. Tijdens behandeling met mirtazapine presteerden de proefpersonen minder goed op de totale directe herhaling vergeleken met placebo. Deze verslechtering kwam het meeste naar voren in de laatste poging van de visuele verbale geheugen taak. Ter conclusie, verbaal geheugen werd niet beïnvloedt door acute en subchronische behandeling van escitalopram bij gezonde vrijwilligers. Totaal direct verbaal geheugen was enigszins maar significant verslechterd tijdens behandeling met mirtazapine en dit is waarschijnlijk te wijten aan afname van algemene alertheid veroorzaakt door H₁ receptor blokkade.

Hoofdstuk 6 handelt over een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde, 4-wegs studie met 16 gezonde vrijwilligers. Onderzocht werd of de 5-HT_{1A} en de 5-HT_{2A} receptor betrokken zijn in de associatie tussen serotonine en geheugen. De behandeling bestond uit de toediening van een capsule escitalopram 20 mg + placebo, escitalopram 20 mg + ketanserine 50 mg (5-HT_{2A} antagonist), escitalopram 20 mg + pindolol 10 mg (5-HT_{1A} partiële agonist) en placebo op 4 aparte dagen met een tussentijdse uitwerkperiode van minimaal 7 dagen. Verwacht werd dat pindolol en ketanserine het effect van escitalopram op geheugen zouden versterken. Verschillende geheugentaken werden uitgevoerd waaronder taken voor verbaal geheugen, ruimtelijk geheugen en *reversal learning*. Na escitalopram toediening was direct verbaal geheugen enigszins verslechterd, geen effecten van

escitalopram werden gevonden op andere geheugentaken. In combinatie met pindolol was direct verbaal geheugen significant verslechterd. Escitalopram in combinatie met ketanserine verslechterde ruimtelijk werkgeheugen significant. Geen effecten werden gevonden op *reversal learning*. Selectieve verslechtering van direct verbaal geheugen na een 5-HT_{1A} receptor partial agonist en selectieve verslechtering van ruimtelijk werkgeheugen na een 5-HT_{2A} receptor antagonist, beide in combinatie met een SSRI (escitalopram) suggereert dat 5-HT_{1A} en 5-HT_{2A} receptors afzonderlijk betrokken zijn bij verbaal en ruimtelijk geheugen.

In **hoofdstuk 7** werd de bijdrage van serotonine heropname inhibitie en specifieke blokkade van pre-synaptische 5-HT_{1A} receptors en de 5-HT_{2A} receptors aan stoornissen in aandacht onderzocht door middel van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde, 4-wegs studie met 16 gezonde vrijwilligers. De behandeling bestond uit de toediening van een capsule escitalopram 20 mg + placebo, escitalopram 20 mg + ketanserine 50 mg (5-HT_{2A} antagonist), escitalopram 20 mg + pindolol 10 mg (5-HT_{1A} partial agonist) en placebo op 4 aparte dagen met een tussentijdse uitwerkperiode van minimaal 7 dagen. Verwacht werd dat pindolol en ketanserine het verslechterende effect van escitalopram op volgehouden aandacht verergerden door respectievelijk acute verhoging van de serotonine niveaus en verlaging van dopamine afgifte. Om de aandachts en motorische functies van de proefpersonen te onderzoeken werd een reeks taken afgenomen. Na toediening van alleen escitalopram was *tracking* prestatie verslechterd in een verdeelde aandachtstaak. De combinatie escitalopram en pindolol en ook escitalopram en ketanserine verslechterden verdeelde aandacht. Daarbij verslechterde de combinatie escitalopram en ketanserine ook volgehouden aandacht. De verslechtering van verdeelde aandacht na de combinaties verschilden niet significant van escitalopram alleen. Geconcludeerd kan worden dat verslechtering van volgehouden aandacht na de combinatie escitalopram en ketanserine significant verschilt van alleen escitalopram toediening. Blokkade van de 5-HT_{1A} receptor beïnvloedde nauwelijks de effecten van een SSRI op aandacht. Blokkade van de 5-HT_{2A} receptor veroorzaakte echter wel verslechtering van volgehouden aandacht.

In eerder onderzoek werd aangetoond dat SSRIs volgehouden aandacht verslechteren gemeten met de Mackworth Clock Taak. In **hoofdstuk 8** werd de invloed van vermoedelijk toegenomen serotonine niveaus onderzocht in hersengebieden betrokken bij volgehouden aandacht door middel van een fMRI onderzoek. Verwacht werd dat toediening van escitalopram volgehouden aandacht verslechterd en dat dit

waarneembaar zou zijn in hersengebieden betrokken bij volgehouden aandacht. Tien gezonde vrijwilligers (5♀, 5♂) kregen de SSRI escitalopram (20 mg) toegediend en placebo in een gebalanceerde, dubbelblinde, 2-wegs studie. De Mackworth Clock Taak werd uitgevoerd in een 3-Tesla functionele MRI meting om volgehouden aandacht te meten. De Bond & Lader vragenlijst werd afgenomen om subjectief de stemming te meten. Hersengebieden die geassocieerd zijn met taakprestatie op een volgehouden aandachtstaak waren geactiveerd, waaronder de rechter prefrontaal en pariëtale gebieden, onafhankelijk van medicatie. Na toediening van escitalopram was er een verminderde activiteit waarneembaar in de caudate nucleus en de thalamus en in frontale gebieden. De gedragsdata lieten geen effect van escitalopram zien hoewel subjectieve metingen lieten zien dat er een afname was van alertheid na escitalopram. Deze resultaten suggereren dat vermoedelijke serotonine stimulatie, volgehouden aandacht verslechterd door de activatie van specifieke hersengebieden te moduleren waaronder de thalamus en de caudate nucleus. Deze gebieden zijn mogelijk betrokken in een subcorticaal netwerk voor volgehouden aandacht.

In **hoofdstuk 9** zijn de resultaten van dit proefschrift bediscussieerd in een breder perspectief. Over het algemeen hebben antidepressiva met anticholinerge, anti-adrenerge of antihistaminerge mechanismen een negatief effect op cognitie en rijvaardigheid bij gezonde vrijwilligers. Als de effecten van antidepressiva op cognitie en rijvaardigheid bij depressieve patiënten worden beschouwd, is het belangrijk om rekening te houden met resterende depressieve symptomen na een behandeling. Het onderzoek in dit proefschrift geeft aanvullend bewijs voor een associatie tussen serotonine en geheugen door aan te tonen dat na toediening van een SSRI in combinatie met een 5-HT_{1A} partiële agonist verbaal geheugen verslechterd door vermoedelijk verhoogde serotonine niveaus. Bovendien is er ook aangetoond dat de 5-HT_{2A} receptor een belangrijke receptor is bij het moduleren van specifieke effecten van serotonine op ruimtelijk geheugen en volgehouden aandacht. Het effect van serotonine op een aandachtsnetwerk met daarin de thalamus is mogelijk verantwoordelijk voor de volgehouden aandachtsprestatie. In dit proefschrift zijn enkele relatief nieuwe methoden geïntroduceerd waaronder het gebruik van *brain imaging* en het onderzoeken van hersenmechanismen op receptor niveau. Deze methoden kunnen verder worden uitgebreid in toekomstig onderzoek om nieuwe kennis te verwerven over neurotransmitter mechanismen, gedrag en de ontwikkeling van medicijnen.